مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۷، تیر ۱۳۹۴، صفحه ۷۳-۶۶

# بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی گل بابونه (Matricaria recutita) بر درد حاد و مزمن در حضور و غیاب گیرنده های استروژنی در موش های سوری نر و ماده بالغ

مهناز کسمتی (PhD)*[۱]، اشرف داودی کورانی (MSc)[۱]، مژگان ترابی (MSc)[۱]

۱-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

دریافت: ۹۳/۹/۱۱، اصلاح: ۹۳/۱۱/۱۵ ، پذیرش: ۹۴/۲/۱۶

## خلاصه

**سابقه و هدف:** اثر ضد دردی گیاه بابونه نشان داده شده اما تداخل آن با هورمونهای جنسی ماده در مقایسه با نر مشخص نیست. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدرو الکلی گل بابونه در موش سوری نر و دو فاز سیکل جنسی ماده (دی استروس و پرواستروس) در حضور و غیاب گیرنده های استروژنی می باشد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه تجربی موش های سوری نر و ماده (دی و پرواستروس) بالغ (۳±۲۷ گرم) به گروه های: کنترل، دریافت کننده بابونه ۳۰ یا ۵۰، تاموکسیفن ۰/۵ یا ۱ و تجویز توام تاموکسیفن ۱ و بابونه ۳۰ یا۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. داروها به صورت درون صفاقی و بر حسب میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان تزریق و برای القاء درد حاد و مزمن از تست فرمالین استفاده شد. مدت زمان تجمعی لیسیدن کف پا بر حسب ثانیه به عنوان شاخص درک درد ارزیابی گردید.

**یافته‌ها:** در موش نر بابونه ۳۰ mg/kg باعث کاهش درد حاد (۲±۵۳، $p<۰/۰۱$) و مزمن (۲±۷۱، $p<۰/۰۰۱$) و بابونه ۵۰ mg/kg نیز باعث کاهش درد حاد (۱±۴۱، $p<۰/۰۰۱$) و مزمن (۲±۷۳، $p<۰/۰۰۱$) گردید. بابونه ۵۰ mg/kg در ماده های دی استروس (۲±۴۲، $p<۰/۰۵$) و پرواستروس (۱±۳۹، $p<۰/۰۵$) در فاز حاد و بابونه ۳۰ در ماده های دی استروس (۱±۷۲، $p<۰/۰۱$) و پرواستروس (۲±۸۰، $p<۰/۰۰۱$) و بابونه ۵۰ mg/kg در ماده های دی استروس (۱±۵۹، $p<۰/۰۰۱$) و پرواستروس (۲±۶۲، $p<۰/۰۰۱$) سبب کاهش درد مزمن گردید و اثر تسکینی در فاز مزمن موش نر بهتر بود. تاموکسیفن ۱ mg/kg در موش های ماده دی استروس (۳±۸۱، $p<۰/۰۵$) و پرواستروس (۲±۹۲، $p<۰/۰۵$) باعث کاهش درد مزمن گردید. اثر ضد دردی بابونه ۳۰ mg/kg کنار تاموکسیفن ۱ mg/kg در فاز حاد موش های نر کاهش یافت (۳±۴۳، $p<۰/۰۵$). بابونه ۵۰ mg/kg کنار تاموکسیفن ۱ mg/kg در موش های نر درد حاد (۱±۲۹، $p<۰/۰۵$) و مزمن (۲±۴۱، $p<۰/۰۱$) و در ماده دی استروس سبب کاهش درد حاد (۱±۲۱، $p<۰/۰۰۱$) و مزمن (۳±۴۴، $p<۰/۰۱$) و در ماده های پرواستروس نیز سبب کاهش درد حاد (۲±۱۹، $p<۰/۰۰۱$) و مزمن (۳±۴۳، $p<۰/۰۰۱$) گردید.

**نتیجه گیری:** اثر ضد دردی بابونه وابسته به جنس و در موش نر بیشتر از ماده می باشد. افزایش اثر ضد دردی بابونه کنار تاموکسیفن احتمالا ناشی از تداخل اثر گیرنده های استروژنی با اثر ضد دردی بابونه می باشد.

**واژه‌های کلیدی:** بابونه، درد، تاموکسیفن، سیکل استروس.

## مقدمه

مطالعات نشان داده است که گیاه بابونه به عنوان یک داروی گیاهی با ارزش استفاده‌های کلینیکی زیادی در طب سنتی و مدرن دارد (۲و۱). پیش از این نشان داده شد که این گیاه اثرات تسکینی بر رفتارهای مختلف فیزیولوژیک از جمله درد و اضطراب داشته و نیز اثر ضد التهابی و ضد اسپاسمی نشان می‌دهد (۷-۳و۱). اخیرا نیز نشان داده شد که کاربرد رکتومی این گیاه می تواند کولیت القاء شده توسط اسید استیک را در موش های صحرایی کاهش دهد (۸). در عصاره بابونه ترکیبات و فلاونوئید هایی ازجمله: کامازولن، فارنزن، ماتریسین، مشتقات کومارین، فلاونوئید مانند اپی ژنین و کولین وجود دارد که خواص ضد التهابی آنها در بیمار یهای مختلف به اثبات رسیده است (۱۲-۹). در تحقیقات پیشین نشان داده شد که این گیاه اثر تسکینی بر درد حاد در موش کوچک نر و ماده دارد به گونه ای که در دوزهای پایین در جنس نر اثر بی‌دردی دارد و در جنس ماده، در دوزهای بالا اثر بی دردی خود را اعمال می‌کند (۱۳). از سوی دیگر نشان داده شد که هورمونهای جنسی نیز در درک درد موثر هستند و تفاوت جنسی باعث تفاوت پاسخ نسبت به محرک‌های دردناک می‌شود(۱۷-۱۴و ۵). تحقیقات نشان دادند که در موش های سوری تحمل پذیری نسبت به درد حاد در جنس نر و مراحل مختلف سیکل جنسی ماده متفاوت می باشد به گونه ای که ماده ها در فاز استروس کمترین تحمل و در فاز دی استروس بیشترین تحمل را نسبت به درد حاد دارند همچنین موش های نر نسبت به تمامی مراحل سیکل جنسی ماده ها تحمل پذیری کمتری به درد حاد دارند(۱۴). همچنین در پژوهشی دیگر نشان داده شد که آستانه درد موش های نر با فازهای مختلف موش های

▣ این مقاله حاصل پایان نامه اشرف داوودی کورانی دانشجوی کارشناسی ارشد علوم جانوری گرایش فیزیولوژی دانشگاه شهید چمران اهواز می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر مهناز کسمتی
آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی. تلفن: ۳۳۳۳۱۰۴۵-۰۶۱
E-mail: m.kesmati@scu.ac.ir

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

ماده تفاوت ندارد، اما در موش های ماده، آستانه درد در فازهای پرواستروس و دی استروس به صورت معنی دار از استروس پایین تر است (۱۸). در حالیکه مطالعه دیگر نشان داده است که در رت های ماده، آستانه تحمل درد حاد در فاز دی استروس به طور معنی داری افزایش می یابد (۲۰و۱۹). نشان داده شده که افراد ماده در برابر درد نسبت به نر ها حساس‌ترند (۱۵)، آستانه درد رتهای اواریکتومی نسبت به سالم ها در برخی مطالعات کاهش می یابد (۲۱). زمان بی دردی در ماده‌های اواریکتومی با تزریق استروژن و پروژسترون کاهش می‌یابد (۲۱) و کاربرد طولانی مدت استروژن در رت های اواریکتومی شده اثر ضد دردی مطلوبی اعمال می کند (۱۷). از سوی دیگر در مطالعات پیشین ما نشان داده شد که در موش های نر و ماده گنادکتومی شده، حذف هورمون های جنسی در موش های سوری نر و ماده اثر ضد دردی گیاه بابونه را کاهش نداده است (۲۲). گرچه باید در نظر داشت بعضی اختلافات در درک درد وابسته به کنش متقابل میان جنسیت، ژنوتیپ و اختلافات جنسی وابسته به نژاد (۲۴و۲۳و۱۵)می باشند اما شرایط آزمایشگاهی و نوع تحریک، کاربرد دوزهای مختلف دارو، زمانهای گوناگون بررسی درد و انواع تستهای ارزیابی درد در پاسخ به درد بی تاثیر نیستند (۲۵و۱۴و۳). هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدرو الکلی گل بابونه در موش سوری نر و دو فاز سیکل جنسی ماده (دی استروس و پرواستروس) در حضور و غیاب گیرنده های استروژنی می باشد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات:** در این پژوهش تجربی از موشهای سفید آزمایشگاهی کوچک نر بالغ و ماده بالغ از نژاد NMRI (با وزن تقریبی ۳±۲۷ گرم) که در قفسهای پلکسی گلاس و در اطاقی با دمای۲ ±۲۳ درجه و سیکل های ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی نگهداری می شدند، استفاده گردید. حیوانات به جز در زمان انجام تست دسترسی کافی به آب معمولی شهر و غذای تهیه شده از شرکت دام پارس تهران داشتند . همه موش ها حداقل ۲ساعت قبل از آزمایش از محل نگهداری به اتاق تست منتقل شده و در طی مدت آزمایش و قبل از آن سعی شد که محیطی آرام و کم استرس برایشان فراهم گردد.

**داروها:** داروهای مورد استفاده گیاه بابونه (خریداری شده از شرکت گل داروی اصفهان جهت تهیه عصاره هیدروالکلی بابونه) و تاموکسیفن (خریداری شده از شرکت دارویی ایران هورمون) بودند.

**روش تهیه عصاره هیدروالکلی بابونه:** پس از آسیاب سرشاخه های گلدار خشک گیاه بابونه ۲۰ گرم از پودر حاصل را با ۲۰۰ سی سی الکل اتیلیک ۷۰ درجه در ارلن درب دار مخلوط نموده و به مدت ۴۸ ساعت نگهداری شد، مخلوط حاصل هر ۱۲ ساعت یک بار بهم زده شد. پس از آن محتویات داخل ظرف را توسط کاغذ صافی و قیف شیشه ای درون یک بشر صاف کرده و محلول را در بالن ریخته روی دستگاه روتاری در دمای ۷۵ درجه با دور متوسط قرار داده شد تا حلال مایع غلیظ خارج گردد. سپس روی سطح شیشه ای پهن گردیده تا خشک شود(۳). پس از خشک شدن پودر حاصله جمع آوری گردید. مقادیر مورد استفاده پودر بابونه ۳۰ و ۵۰ (۲۲) و تاموکسیفن ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم بودند که در حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم وزن بدن حیوان بصورت درون صفاقی تزریق شدند. از سالین ۰/۹٪ به عنوان حامل پودر بابونه و حلال تاموکسیفن استفاده گردید.

**گروه بندی حیوانات:** حیوانات شامل دو دسته موش های نر و ماده بودند که موشهای نر شامل گروه های: سالین ۰/۹٪/ سالین، سالین/ تاموکسیفن ۰/۵، سالین/ تاموکسیفن ۱، سالین بابونه ۳۰، سالین/بابونه ۵۰، تاموکسیفن ۱/ بابونه ۳۰، تاموکسیفن ۱/ بابونه ۵۰ بودند. تزریقات دوم به فاصله ۲۵-۲۰ دقیقه پس از تزریق اول انجام شدند. همین گروه ها در موش های ماده در دو فاز پرو استروس و دی استروس در نظر گرفته شدند. تعداد موش ها در هر گروه ۷ عدد بود.

**چگونگی انجام تست فرمالین و روش اندازه گیری زمان درد:** در این تست حیوان در جایگاه مخصوص از جنس پلکسی گلاس که بر روی یک قاب به شکل مکعب مستطیل چوبی که روی آن صفحهٔ شیشه‌ای قرار دارد مستقر شد. در درون قاب چوبی و زیر صفحه شیشه‌ای آینه‌ای با زاویه $45^{o}$ درجه قرار گرفته است که مشاهدات را آسانتر می کند.۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو به درون صفاق راست حیوان، محلول تزریقی فرمالین ۲/۵٪ به مقدار ۲۰ میکرولیتر به عنوان عامل ایجاد کنندهٔ درد، به صورت زیر جلدی به کف پای چپ حیوان تزریق شد. بلافاصله پس از تزریق، حیوان به درون جعبه پلکسی‌گلاس منتقل شده، پاسخ در برابر درد، در دو محدودهٔ زمانی در فواصل ۵-۰دقیقه اول برای درد مرحله حاد و زمان ۴۵-۲۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین برای درد مرحله مزمن ثبت شد. پاسخ در برابر درد عبارت بود از مجموع زمانهائی که صرف لیسیدن پای تزریق شده بر حسب ثانیه شد(۲۵).

**روش تهیه اسمیر واژن:** برای تعیین مراحل مختلف سیکل استروس سواپ مرطوب را با ملایمت درون واژن حیوان قرار داده و اسمیری که دارای مواد چسبنده است، بر روی لام کشیده و پس از خشک شدن بر روی لام به مدت ۷ دقیقه در رنگ گیمسا قرار گرفته سپس خارج شده و در هوا خشک گردید(۱۴). پس از آن مرحله سیکل جنسی ماده دی استروس و پرواستروس بر اساس شاخصهای بافتی تعیین گردید (۲۰). از آنجاییکه در سیکل استروس در فاز های دی استروس و پرواستروس به ترتیب کمترین و بیشترین غلظت استروژن وجود دارد این دو مرحله برای بررسی پدیده درد انتخاب شدند.

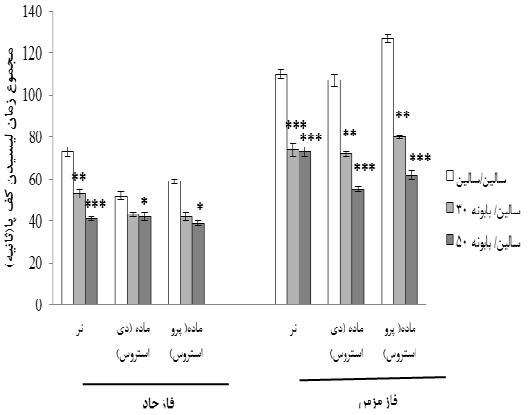
**روش تجزیه و تحلیل داده ها:** داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۹ و آزمون T-Test برای مقایسه بین گروه های دوتایی و آنالیز واریانس یک طرفه با post hoc LSD بین گروه های چند تایی تجزیه و تحلیل شدند و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

عصاره هیدروالکلی گل بابونه در هر دو دوز (۵۰ و ۳۰) باعث کاهش معنی دار زمان لیسیدن (درد) در فاز حاد و مزمن در هر دو جنس نسبت به گروه دریافت کننده سالین در همان جنس شده است و این تاثیر در فاز مزمن درد بیشتر بوده است (نمودار ۱). در مقایسه دریافت عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۳۰ و ۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم) با گروه دریافت کننده سالین/سالین بین گروه موشهای نر بابونه ۳۰ باعث کاهش درد حاد (۲±۵۳، $p<0/01$) و مزمن (۲±۷۱، $p<0/001$) و بابونه ۵۰ نیز باعث کاهش درد حاد (۱±۴۱، $p<0/001$) و مزمن (۲±۷۳، $p<0/001$) گردیدند و در گروه ماده ها بابونه ۵۰ در فاز دی استروس (۲±۴۲، $p<0/05$) و پرواستروس (۱±۳۹، $p<0/05$) سبب کاهش درد حاد و بابونه ۳۰ در ماده های دی استروس (۱±۷۲، $p<0/01$) و پرواستروس (۲±۸۰، $p<0/001$) و بابونه ۵۰

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

در ماده های دی استروس (۱±۵۹، p<۰/۰۰۱) و پرواستروس (۲±۶۲، p<۰/۰۰۱) سبب کاهش درد مزمن گردیدند. موشهای نر واکنش پذیری بیشتری نسبت به عصاره بابونه در هر دو دوز ۵۰ از خود نشان می‌دهند. ضمنا، بابونه ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم در فاز مزمن درد، اثر بهتری را در موش های نر و ماده دی استروس و پرواستروس اعمال نموده است. با توجه به نتایج فوق هر دو دوز این دارو جهت مرحله بعد تحقیق انتخاب شدند.

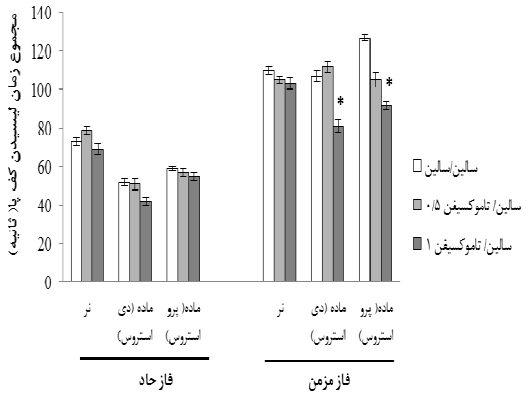



**نمودار ۱. بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۵۰ و ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) بر درد حاد و مزمن درموش های نر و ماده (دی استروس و پرو استروس)**

**$p<0.05^{*}$، $p<0.01^{**}$، $p<0.001^{***}$، در هر ستون نشان دهنده تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین/سالین در همان ستون می باشد**

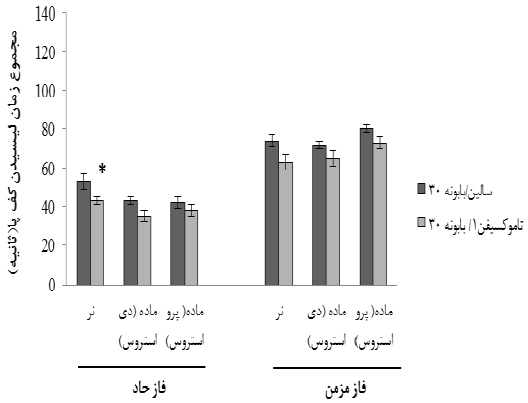
بررسی اثر تاموکسیفن (۰/۵ و ۱ میلی گرم/ کیلوگرم) بر درک درد حاد و مزمن موشهای نر و ماده( دی استروس و پرواستروس) نشان می دهد که تزریق تاموکسیفن ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم در موش های نر و ماده (دی استروس و پرواستروس) در فاز حاد اثری بر درد نداشته است. در فاز مزمن نیز تاموکسیفن ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم در موش های نر و ماده اثری بر درک درد نداشت در حالی که تاموکسیفن ۱میلی گرم/کیلوگرم در موشهای ماده دی استروس (۳±۸۱، p<۰/۰۵) و پرواستروس (۲±۹۲، p<۰/۰۵) سبب کاهش معنی دار زمان لیسیدن پا گردید با توجه به نتایج حاصل تاموکسیفن ۱میلی گرم/کیلوگرم برای مراحل بعدی کار انتخاب گردید. بررسی اثر تزریق توام تاموکسیفن (۱میلی گرم/کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) بر درک درد حاد و مزمن درموش های نر و ماده (دی استروس و پرو استروس) (نمودار ۲).

دریافت توام تاموکسیفن (۱میلی گرم/کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) در موش ماده (دی‌استروس و پرواستروس)، در هر دو فاز حاد و مزمن اختلاف معنی داری با گروه دریافت کننده سالین/ بابونه ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم ایجاد نکرد (نمودار ۳). همچنین در گروه موشهای نر نیز در فاز مزمن تفاوتی مشاهده نشد در حالی که در فاز حاد اختلاف معنی داری مشاهده شد (۳±۴۳، p<۰/۰۵). بدین ترتیب حضور و عدم حضور تاموکسیفن اثری بر بی دردی حاصل از بابونه در فاز حاد و مزمن درد در موش ماده (در دو مرحله پرو استروس و دی استروس) ایجاد نکرد در حالیکه باعث تقویت بی دردی بابونه در فاز حاد درد در موش نر شد.




**نمودار ۲. بررسی اثر تاموکسیفن (۰/۵ و ۱ میلی گرم/ کیلوگرم) بر درد حاد و مزمن در موش های نر و ماده(دی استروس و پرواستروس)**

**$p<0.05^{*}$ در هر ستون نشان دهنده تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین/سالین در همان ستون می باشد**

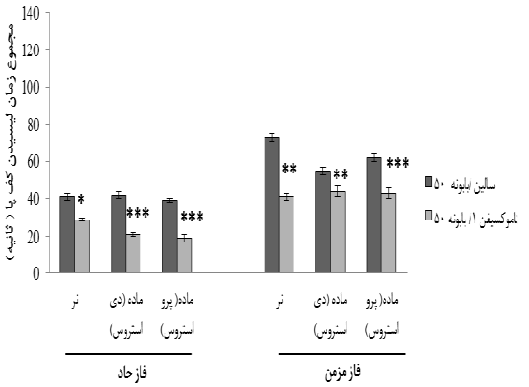



**نمودار ۳. بررسی اثر تزریق توام تاموکسیفن(۱میلی گرم / کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) بر درک درد حاد و مزمن درموشهای نر و ماده (دی استروس و پرو استروس)**

**$p<0.05^{*}$ در هر ستون در مقایسه با گروه سالین/ بابونه ۳۰ در همان ستون است**

بررسی اثر تزریق توام تاموکسیفن(۱میلی گرم/کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) بر درک درد حاد و مزمن در موش های نر و ماده (دی استروس و پرو استروس). دریافت همزمان تاموکسیفن (۱میلی گرم/کیلوگرم) به همراه عصاره هیدرو الکلی بابونه (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) در گروه موش های نر سبب کاهش درد حاد (۱±۲۹، p<۰/۰۵) و مزمن (۲±۴۱، p<۰/۰۱) و در ماده دی استروس سبب کاهش درد حاد (۱±۲۱، p<۰/۰۰۱) و مزمن (۳±۴۴، p<۰/۰۱) و در ماده های پرواستروس نیز سبب کاهش در حاد (۲±۱۹، p<۰/۰۰۱) و مزمن (۳±۴۳، p<۰/۰۰۱) گردید (نمودار ۴). بدین ترتیب بی دردی حاصل از عصاره هیدروالکلی گل بابونه در حضور تاموکسیفن هم در موشهای نر و هم ماده (دی‌استروس و پرواستروس) تقویت شد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]




**نمودار ۴. بررسی اثر تزریق توام تاموکسیفن(۱میلی گرم/کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم ) بر درک درد حاد و مزمن در موش های نر و ماده (دی استروس و پرو استروس)**

**$^{*}p<0/05$، $^{**}p<0/01$، $^{***}p<0/001$ در هر ستون در مقایسه با گروه سالین/ بابونه ۵۰ در همان ستون است**

## بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که بابونه به شکل وابسته به مقدار در جنس نر سبب کاهش درد در هر دو فاز حاد و مزمن می شود و در موش های ماده نیز در مقدار ۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم سبب کاهش درد در فاز حاد و مزمن شد که این کاهش در فاز مزمن مشهود تر بود. در مطالعات قبلی نشان داده شد که عصاره هیدروالکلی بابونه در موشهای نر و ماده بالغ به شکل وابسته به مقدار سبب کاهش درد حاد می گردد (۱۳) همچنین برخی تحقیقات نشان داده اند که یکی از فلاونوئیدهای گل بابونه به نام کامازولین با مهار سنتز لوکوترین ها باعث کاهش درد می گردد (۲۶و۱۰و۹) فلاونوئید دیگری به نام اپی ژنین نیز در این گیاه وجود دارد که پیشنهاد شده با تمایل به چسبیدن به گیرنده های بنزودیازپینی درد را تعدیل نموده و التهاب را کاهش می دهد (۲۷و۳).

همچنین وجود مواد شبه دیازپام، آنتاگونیست ماده P، گیرنده نوروکینین و مهار کننده هیستامین (۲۹و۲۸) که همگی اثر ضد دردی دارند نیز می توانند از دیگر مسیر های احتمالی برای کاهش درد ناشی از گل بابونه باشند. از سویی در مطالعه حاضر اثر ضد دردی بابونه در هر دو جنس در فاز مزمن درد بهتر بود که در تایید این نتیجه، برخی مطالعات نیز نشان داده اند گیاه بابونه بر درد مزمن اثر تسکینی بهتری دارد (۳۰). کامازولین در گیاه بابونه به عنوان یک آنتی اکسیدان با غیر فعال کردن بعضی آنزیم های ضروری در مسیر ایجاد التهاب نقش ضد التهابی مناسبی ایجاد می کند (۳۱) که این می تواند یکی از دلایل اثر گذاری بهتر بابونه در کاهش درد در فاز مزمن باشد. از سوی دیگر بابونه در موش های نر در هر دو فاز حاد و مزمن درد، اثر تسکینی بهتری نسبت به ماده ها نشان داد. پیشنهاد شده است که استروئیدهای گنادی و نسبت میان استروژن و پروژسترون نقش مهمی در تعدیل حساسیت به درد بازی می‌کنند (۲۰و۱۹).

شواهدی مبنی بر وجود ترکیبات فیتواستروژنیک مانند ایزوفلاونوئیدها در گل بابونه وجود دارد که از نظر ساختمانی مشابه استروئیدهای مترشحه از تخمدان بوده ولی از نظر عملکرد با آنها اندکی متفاوت هستند (۳۲و۲) به این صورت که این ترکیبات فیتواستروژنیک در شرایطی اثر آگونیستی و در شرایط دیگر اثر آنتاگونیستی روی گیرنده های استروژن اعمال می کنند (۳۴و۳۳). این ترکیبات در جایی که غلظت استروژن بالاست با گیرنده های استروژنی رقابت می کنند و وقتی به گیرنده متصل شدند فعالیت آن ها ضد استروژنی است و در جایی که استروژن کمتری در خون وجود دارد، جایگاه های گیرنده بیشتری توسط ایزوفلاون ها اشغال شده و فعالیت استروژنی افزایش می یابد(۳۵). این درحالی است که استروژن و پروژسترون می توانند عمل تقویت کننده یا ضد هم داشته باشند و پروژسترون برای انجام فعالیتش نیازمند حضور استروژن است (۳۶و۱۵) بنابراین می توان بخشی از اثر ضددردی مختلف مشاهده شده در موش های نر و ماده را به ترکیبات فیتواستروژنی و هورمون های جنسی از جمله استروژن در جنس ماده نسبت داد.

مطالعه حاضر نیز نشان داد که تاموکسیفن به عنوان یک آنتاگونیست استروژنی اثری بر درک درد در موش های نر و ماده ندارد و تنها تاموکسیفن ۱ در موش های ماده در فاز مزمن سبب کاهش نسبی درد گردیده است. نشان داده شده است که تاموکسیفن در برخی از بافت ها به عنوان یک آنتاگونیست استروژنی و در برخی دیگر به عنوان یک آگونیست استروژنی ایفای نقش می کند که با خاصیت آنتاگونیستی می تواند درد ناشی از تزریق فرمالین را در فاز مزمن کاهش دهد (۳۸-۳۶) با توجه به برخی اثرات درد زایی مشاهده شده از استروژن ها (۴۰و۳۹) مشاهده اثر ضد دردی تاموکسیفن می تواند به نقش آنتاگونیستی آن مربوط باشد که البته این اثر فقط در فاز مزمن در موش های ماده مشاهده شد و عدم مشاهده آن در فاز حاد در موش های ماده و یا در موش های نر در هر دو فاز حاد و مزمن احتمالا می تواند به کم بودن دوز دارو یا غلظت کمتر گیرنده های استروژنی در جنس نر مرتبط باشد.

نتایج نشان داد که اگر چه تاموکسیفن به تنهایی اثر ضد دردی چندانی نداشت اما کاربرد آن در کنار بابونه ۵۰ توانست اثر ضد دردی بابونه را به میزان قابل ملاحظه ای در هر دو فاز حاد و مزمن در موش های نر و ماده افزایش دهد. این تقویت اثر نشان از تداخل اثر بابونه با عملکرد تاموکسیفن می باشد. با توجه به اثر آنتاگونیستی تاموکسیفن بر گیرنده های استروژنی و وجود ترکیبات فلاونوئیدی با خاصیت فیتواستروژنی در بابونه (۴۱) که بعضا خاصیت بنزودیازپینی هم داشته و اثر ضد دردی نشان می دهند (۳) این تقویت بی دردی که جمع اثر این دو و یا سه خاصیت داروهای فوق می باشد، قابل انتظار است. در مطالعه حاضر اثر تسکینی دارو های فوق در دو فاز دی استروس و پرواستروس موش ماده بالغ تفاوت چندانی با هم نداشتند و این در حالی است که در حیوانات ماده نسبت پروژسترون به استروژن در فاز دی استروس افزایش می یابد و در فاز پرو استروس، استروژن به حداکثر غلظت خود می رسد (۱۴).

در توجیه این نتایج اگر در نظر بگیریم که تاموکسیفن بدلیل اثر آنتاگونیستی فعالیت گیرنده های استروژنی را در هر دو فاز کاهش دهد (۳۷و۳۶) در این صورت ترکیبات فیتواستروژنیک بابونه در معرض این گیرنده ها قرار نگرفته اما بدلیل داشتن ترکیبات فلاونوئیدی شبه بنزودیازپینی (که می تواند از طریق گیرنده های گابا اثر ضد دردی خود را اعمال کند) (۳) و یا وجود ترکیبات ترپنوئیدی که اثرات ضد التهابی ایجاد می کنند (۲۸) و ترکیباتی که روی گیرنده های تاکی کینین اثرات آنتاگونیستی اعمال می کند (۲۹) همه می توانند اثرات ضد دردی بابونه را ارتقا دهند. بهر حال به نظر می رسد غیر از تداخل اثر گیرنده های استروژنی با

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

بی‌دردی ناشی از گیاه بابونه می توان دخالت چندین سیستم های نوروشیمیایی را در این بی دردی جستجو کرد لذا می توان پیشنهاد نمود چه در جنس نر و چه در فازهای مختلف سیکل جنسی ماده ها غیر از گیرنده های استروژنی سیستم های متعدد دیگری که در درد درگیر می باشند مورد بررسی قرار گیرند. به نظر می رسد اثر تسکینی بابونه وابسته به جنس می باشد و در جنس نر نسبت به ماده اثرات بهتری را اعمال می نماید و تاموکسیفن به عنوان آنتاگونیست گیرنده های استروژنی به دلیل داشتن اثر ضد دردی اندک در تجویز توام با بابونه اثر تسکینی آن را تقویت می کند. احتمالا گیرنده های استروژنی با بی دردی حاصل از گیاه بابونه تداخل اثر دارند.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل حمایت مالی و معنوی از تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

# Effects of the Hydro-Alcoholic Extract of Chamomile (Matricaria recutita) on Acute and Chronic Pain in the Presence and Absence of Estrogen Receptors in Adult Male and Female Mice

**M. Kesmati (PhD)[*1], A. Davoodi Korani (MSc)[1], M. Torabi (MSc)[1]**

1.Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

**J Babol Univ Med Sci; 17(7); Jul 2015; PP: 66-73**

**Received: Dec 2th 2014, Revised: Feb 4th 2015, Accepted: May 6th 2015.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Chamomile has several analgesic properties, while the mechanism of these effects in interaction with male sex hormones compared tofemales are not well known. This study aimedto evaluate the analgesic effects of hydro-alcoholic extract of chamomile in male mice, and two phases of femalesexual cycle (diestrus and proestrus) in the presence or absence of estrogen receptors.

**METHODS:** In this experimental study, adult mice of both genders(weight: 27±3 g) were divided into four groups of control, chamomile recipients (30 or 50 mg/kg), tamoxifen recipients (0.5 or 1 mg/kg), and recipients of combined tamoxifen (1 mg/kg) and chamomile (30 or 50 mg/kg). Drugs were administeredintraperitoneally in one milligram per a kilogram of the body weight, and formalin test was used to induce acute and chronic pain. In addition, cumulative length of foot licking was calculatedin seconds as theindicator of pain perception.

**FINDINGS:** In male mice,chamomile extract (30mg/kg) reduced acute pain (53±2, $p<0.01$)and chronic pain (71±2, $p<0.001$), and dosage of 50 mg/kgcould reduce acutepain (41±1, $p<0.001$) and chronic pain (73±2, $p<0.001$). In diestrus and proestrusfemales, chamomile extract could relieve acute pain at 50 mg/kg (42±2, $p<0.05$ and 39±1, $p<0.05$, respectively). As for the chronicphase of pain, chamomile extract (30 mg/kg) was effective in diestrus (72±1, $p<0.01$) and proestrus (80±2, $p<0.001$) female mice, whileit could reduce chronic pain at 50 mg/kgindiestrus (59±1, $p<0.001$) and proestrus (62±2, $p<0.001$) females. In male mice, the analgesic effects of the extract were more significant.In addition, tamoxifen (1mg/kg)reduced chronic pain in diestrus (81±3, $p<0.05$) and proestrus (92±2, $p<0.05$) female mice. In male mice,combination of chamomile (30 mg/kg) and tamoxifen (1mg/kg) decreased acutepain(43±3, $p<0.05$), andcombination of chamomile (50 mg/kg)and tamoxifen (1mg/kg) reduced acute pain (29±1, $p<0.05$) and chronic pain (41±2, $p<0.01$) in male mice. Moreover, the drug combination reduced acutepain (21±1, $p<0.001$) and chronic pain (44±3, $p<0.01$)in diestrus females, as well as proestrus ones(19±2, $p<0.001$) (43±3, $p<0.001$).

**CONCLUSION:** According to the results of this study, analgesic effects of chamomile extract are gender-dependent,and these effects are more significant in male mice.Increased analgesic effectsof combinedchamomile and tamoxifen couldbe due to the interaction between estrogenreceptorsand analgesic agents of chamomil.

**KEY WORDS:** *Chamomile, Pain, Tamoxifen, Estrous cycle*.

**Please cite this article as follows:**

Kesmati M, Davoodi Korani A, Torabi M. Effects of the Hydro-Alcoholic Extract of Chamomile (Matricaria recutita) on Acute and Chronic Pain in the Presence and Absence of Estrogen Receptors in Adult Male and Female Mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(7):66-73.

[*]**Corresponding Author: M. Kesmati (PhD)**
**Address:** Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran
**Tel:** +98 61 33331045
**Email:** m.kesmati@scu.ac.ir

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

## References

1.Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (Matricaria recutita) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study.Altern Ther Health Med 2012; 18(5): 44-9.

2.Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. Mol Med Rep 2010; 3(6):895-901.

3.Abbasi zadeh Z, Kesmati M, Fathi Moghaddam H. Study of benzodiazepine like effect of Matricaria recutita extract on acute pain in the presence and absence of paragigantocellularis nucleus in adult male rats. Physiol Pharmacol. 2006;10(3):183-9. [In Persian].

4.Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, De Padova AM, Massafra C. Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats. Neurosci Lett. 2004;361(1-3):262-4.

5.Pourmehdi Rad G, Kesmati M. Comparison of anxiolytic effect of matricaria recutita in male and female mice in the presence and absence of gonads. Zanjan J Res Med Sci. 2009;11(2):19-29. [In Persian]

6.Qnais E. The analgesic effect of the ethanolic extract of Matricaria aurea. Turk J Biol. 2011;35:347-52.

7.Shakeri F, Rostamian V, Estakhr J. Analgesic properties of methanolic extract of matricaria recutita in rats in both acute and chronic pains. Asian J Med Sci. 2012;4(4):152-5.

8.Ahmadi Nejad S, Abbasnejad M, Derakhshanfar A, Esmaili Mehani S, Kohpeyma H. The effect of intracolonic mrecutita L. aqueous extract on acetic acid–induced ulcerative colitis in adult male rats. Govaresh J. 2014;19(3):32-9. [In Persian]

9.McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L). Phytother Res. 2006;20(7):519-30.

10.Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (Matricaria recutita L.) and its major constituents on human cytochrome 450 enzymes. Life Sci. 2006;78(8):856-61.

11.Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. Life Sci. 2009;85(19-20):663-9.

12. Khan T, Ahmad M, Ahmad W, Qazi Najam US, Choudhary MI. Preliminary evaluation of the antispasmodic and lipoxygenase inhibitory effects of some selected medicinal plants. Pharm Biol. 2009:47(12);1137-41.

13.Kesmati M, Barfinejad N, Fathi Moghadam H. Effect of matricaria recutita on acute pain in the presence and absence of sex hormones. J Res Med Sci. 2007;12(4):190-7.

14.Kesmati M, Abbasi S, Torabi M. Role of endogenous opioids in nociception among male and different phases of the mice estrous cycle. Feyz. 2014;17(6):522-7. [In Persian].

15.Fillingim RB, Ness TJ. Sex related hormonal influences on pain and analgesic responses. Neurosci Biobehav Rev. 2000;24(4):485-501.

16.Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain 2004; 8(5): 397-411.

17.Sarajari S, Oblinger MM. Estrogen effects on pain sensivity and neuropeptide expression in rat sensory neurons. Exp Neurol. 2010;224(1):163-9.

18.Kiasalari Z, Khalili M, Eftekhari M. A comparison of acute pain threshold between the male and female and the effect of alcoholic extract of datura stramonium on it. Daneshvar Med. 2008;15(74):59-66. [In Persian] .

19.Terner JM, Lomas LM, Picker MJ. Influence of estrous cycle and gonadal hormone depletion on nociception and opioid antinociception in female rats of four strains. J Pain. 2005;6(6):372-83.

20.Ribeiro-Dasilva MC, Shinal RM, Glover T, Williams RS, Staud R, Riley JL 3rd, et al. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. Pain. 2011;152(3):614-22.

21. Amandusson A, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. Front Neuroendocrin. 2013;34(4):329-49.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]

22.Kessel B, Kronenberg F. The role of complementary and alternative medicine in management of menopausal symptoms. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33(4):717-39.

23.Amador NJ. Influences of the female reproductive cycle on inflammatory induced pain responses.[PhD Theses]. United States:City University of New York;2009. p.151.

24.Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska JM, Sternberg WF. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depended on genotype. Neurosci Biobehav Rev. 2000;24(3):375-89.

25.Kesmati M, Ghadiri Tadi A, Chinipardaz R. The effect of physical activity duration on acute and chronic pain in the presence and absence of naloxone. Physiol Pharmacol. 2005;8(2);155-62. [In Persian].

26.Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (Matricaria chamomilla L.): An overview. Pharmacogn Rev. 2011;5(9):82-95.

27.Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, BaraldiM. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from Matricaria Chamomilla. Biochem Pharmacol. 2000;55(11):1387-94.

28.Szoke E, Maday E, Tyihak E, Kuzovkina IN, Lemberkovics E. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro). J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004;800(1-2):231-8.

29.Yamamoto A, Nakamura K, Furukawa K, Konishi Y, Ogino T, Higashiura K, et al. A new nonpeptide tachykinin NK1 receptor antagonist isolated from the plants of composhtae. Chem Pharm Bull(Tokyo). 2002;50(1):47-52.

30. Vahidi A, Dashti MH, Jamaladdini SH. Antinociceptive effect of chamomill on formalin induced pain in rat. J Univ Med Sci Health Ser Yazd. 2001;9(2):60-5. [In Persian].

31.Rekka EA, Kourounakis AP, Kourounakis PN. Investigation of the effect of chamazulene on lipid peroxidation and free radical processes. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1996;92(3):361-4.

32.Ratz PH, McCammon KA, Altstatt D, Blackmore PF, Shenfeld OZ, Schlossberg SM. Differential effects of sex hormones and phytoestrogens on peak and steady state contractions in isolated rabbit detrusor. J Urol 1999; 162(5):1821-8.

33.Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. Womens Health (Lond Engl). 2010; 6(1):77-95.

34.Yarahmadi SH. Plant estrogen and its role in human health. Donyaye Taghzieh. 2004;17(2):60. [In Persian].

35.Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2002;137(10):805-13.

36.Gaumond I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. Brain Res. 2005; 1052(1):105-11.

37.Kuba T, Wu HB, Nazarian A, Festa ED, Barr GA, Jenab S, et al. Estradiol and progesterone differentially regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats. Horm Behav.2006;49(4):441-9.

38.Rang HP, Dale MM. Pharmacoloy, 1st ed. Churchill Livingstone. Translatede by: Jafari F, Minaiean M. Isfahan Univ Med Sci Inc; 2003.p.34.

39.Ceccarelli I, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi AM. Long-term ovariectomy changes formalin-induced licking in female rats: the role of estrogens. Reprod Biol Endocrinol. 2003;14(1):24.

40.al'Absi M, Wittmers LE, Ellestad D, Nordehn G, Kim SW, Kirschbaum C, et al. Sex differences in pain and hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to opioid blockade. Psychosom Med. 2004;66(2):198-206.

41.Harris DM, Besselink E, Henning SM, Go VL, Heber D. Phytoestrogens induce differential estrogen receptor alpha- or Beta-mediated responses in transfected breast cancer cells. Exp Biol Med (Maywood). 2005;230(8):558-68.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.9.8 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.7.66 ]